

N° 895.724

Classif. Internat.:

A61K/C07C

DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Mis en lecture le:

28-07-1983

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 28 janvier 1983 à 11 h. 00

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : SANDOZ S.A.
Lichtstrasse 35, CH-4002 Bâle (Suisse)

élisant domicile chez Sandoz S.A., chaussée de Haecht
226, 1030 Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Nouvelle utilisation thérapeutique de la
dihydrocyclosporine D

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée en Grande-Bretagne le 1er février 1982,
n° 8202776

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 28 juillet 1983

PAR DELEGATION SPECIALE

Le Directeur Général,

Pour expédition certifiée conforme

J. DEGAYRE

Conseiller-Adjoint

R. RAUX.

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé a l'appui d'une demande
de

BREVET D'INVENTION

formée par

SANDOZ S.A.

pour

Nouvelle utilisation thérapeutique de la dihydro-
cyclosporine D

Invention de: Salvatore Cammisuli

Revendication de la priorité de la demande de
brevet déposée en Grande-Bretagne le 1er février 1982
sous le n° 8202776 au nom de SANDOZ S.A.

Case:

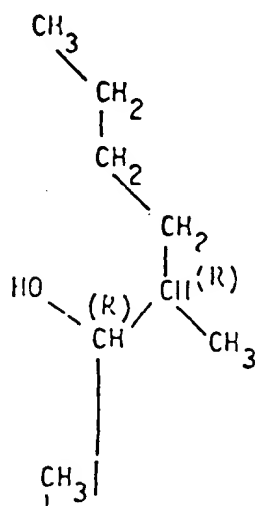
100-5729

A

1

La présente invention a pour objet une nouvelle utilisation thérapeutique de la dihydrocyclosporine D.

La dihydrocyclosporine D répondant à la formule



(D)Ala-MeLeu-MeLeu-MeVal- $\text{H}-\text{CH}(\text{S})-\text{CO}-\text{Val}-\text{Sar}-\text{MeLeu}-\text{Val}-\text{MeLeu}-\text{Ala}$

est un composé connu. Ce composé, de même que son procédé de préparation et son utilisation comme agent anti-arthritique, sont décrits par exemple dans le brevet américain n° 4 220 641, dans la demande de brevet Néo-Zélandais n° 187205, dans la demande de brevet australien n° 88764/82 et dans la demande de brevet japonais n° 139789/78.

En poursuivant ses recherches, la demanderesse a trouvé maintenant de façon surprenante que la dihydrocyclosporine D peut également être utilisée dans le traitement de la sclérose en plaque, comme il résulte des essais suivants et comme cela peut être démontré dans les essais cliniques.

5 1. Action contre l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) chez le rat

10 On provoque une EAE dans des groupes de 8 à 12 rats mâles en bonne santé ayant un poids compris entre 150 et 200 g, en procédant selon la méthode décrite par Borel et coll. dans Agents and Actions 6, p. 468 (1976).

15 Les rats sont maintenus sous des conditions de laboratoire avec libre accès à la nourriture et à l'eau. On observe l'apparition de la EAE après 10 à 13 jours, laquelle est marquée par des symptômes de paralysie, par exemple des membres postérieurs. Dès l'apparition de la paralysie, on dispose la nourriture et l'eau auprès des animaux. La dihydrocyclosporine D est 20 administrée par voie orale aux animaux à une dose quotidienne comprise entre 25 et 50 mg/kg pendant 5 jours consécutifs après l'apparition de la EAE. Les rats sont examinés quotidiennement en vue de noter les symptômes de la maladie, et on enregistre le nombre de rats rétablis ainsi que le jour du rétablissement. On continue l'observation pendant 5 à 8 semaines supplémentaires après le début du traitement avec la dihydrocyclosporine D afin de relever les cas de rechute. On enregistre de nouveau les cas de rechute et le jour de la rechute.

Après administration de la dihydrocyclosporine D aux doses mentionnées ci-dessus, on observe un temps de rétablissement plus court comparé au groupe témoin

auquel on a administré seulement de l'huile d'olive.

2. Action préventive de l'apparition de la EAE chez le rat.

L'essai est effectué de manière analogue à celui décrit ci-dessus. Dans ce cas, cependant, le composé est administré quotidiennement par voie orale à une dose comprise entre 25 et 50 mg/kg, pendant 14 jours à partir du jour de sensibilisation (induction de la EAE). Les rats sont observés quotidiennement en ce qui concerne le symptôme de la paralysie et on enregistre le jour de l'apparition de la EAE chez les sujets atteints. On continue l'observation pour une période de plusieurs mois pour relever une éventuelle apparition retardée de la EAE. Après administration de la dihydrocyclosporine D aux doses mentionnées ci-dessus, on observe la prévention de l'apparition de la EAE durant la période d'observation, comparé aux animaux témoins traités seulement avec de l'huile d'olive.

Grâce à ces propriétés, la dihydrocyclosporine D peut être utilisée en thérapeutique pour le traitement de la sclérose en plaque. Pour cette utilisation, la dose à administrer dépend du mode d'administration, des conditions du patient et de la thérapie désirée. On obtient des résultats satisfaisants en administrant la dihydrocyclosporine D à une dose quotidienne comprise entre environ 1 et environ 50 mg/kg, de préférence comprise entre environ 5 et environ 20 mg/kg. La dose quotidienne totale appropriée est comprise entre environ 75 et environ 3500 mg, de préférence comprise entre environ 400 et environ 1500 mg, administrée avantageusement sous forme de doses unitaires 2 à 4 fois par jour, ou bien sous une forme à libération retardée. Les doses unitaires appropriées pour l'administration par voie orale con-

tiennent entre environ 15 et environ 1750 mg, de préférence entre environ 100 et environ 750 mg de dihydrocyclosporine D, en association avec un diluant ou un véhicule solide ou liquide, pharmaceutiquement acceptable.

Des formulations galéniques appropriées pour l'administration des cyclosporines sont décrites dans la littérature, par exemple dans la demande de brevet allemand n° 2 907 460.

L'invention comprend également les compositions pharmaceutiques utilisables pour le traitement de la sclérose en plaque, qui contiennent la dihydrocyclosporine D en association avec des diluants ou véhicules pharmaceutiquement acceptables.

Les exemples de compositions pharmaceutiques suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Tous les pourcentages s'entendent en poids.

Exemple 1

Solution buvable

<u>Composants</u>	<u>Quantité</u>
i) Dihydrocyclosporine D	5 - 10%
ii) Etanol absolu	10 - 12%
iii) Crémophore [®] RH 40	env. 4%
iv) Maisine [®]	30 - 40%
v) Labrafil [®] 2125	q.s.p. 100%

Le crémophore[®] RH 40 est le produit de réaction de l'huile de ricin hydrogénée avec de l'oxyde d'éthylène dans un rapport molaire d'environ 1:40, commercialisé par la société BASF AG., Ludwigshafen, RFA, Maisine[®] est de l'huile de maïs transestérifiée, commercialisée par les établissements Gattefossé, Boulogne-Billancourt, France,

es,
osants
nal

nge
mas-
au

rine

i) néces-
ts ii) à
ine une
capsule

édicament
t contenant,
D.

REVENDECATIONS

1.- L'utilisation en thérapeutique de la dihydrocyclosporine D pour le traitement de la sclérose en plaque.

2.- L'utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'on administre la dihydrocyclosporine D à une dose quotidienne comprise entre environ 75 et 3500 mg.

3.- Un médicament pour le traitement de la sclérose en plaque, caractérisé en ce qu'il contient, comme principe actif, la dihydrocyclosporine D.

4.- Une composition pharmaceutique pour le traitement de la sclérose en plaque, caractérisée en ce qu'elle contient la dihydrocyclosporine D en association avec un diluant ou véhicule acceptable du point de vue pharmaceutique.

5.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de doses unitaires pour l'administration par voie orale.

6.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce que les doses unitaires contiennent entre environ 15 et 1750 mg de dihydrocyclosporine D.

7.- Produits et procédés en substance comme ci-dessus décrit avec référence aux exemples cités.

26 janvier 1983

SANDOZ S.A.

Gulling H. Lieke

DESCRIPTION

filed in support of an application for a

PATENT OF INVENTION

made by

SANDOZ S.A.

for

New therapeutical use of dihydrocyclosporin D

Invention of: Salvatore Cammisuli

Claiming priority of the patent application filed in Great Britain
on 1st February 1982 under no. 8202776 in the name of
SANDOZ S.A.

Example 1

Drink solution

<u>Components</u>	<u>Quantity</u>
i) Dihydrocyclosporin D	5 - 10%
ii) Absolute ethanol	10 - 12%
iii) Cremophor® RH 40	ca. 4%
iv) Maisine®	30 - 40%
v) Labrafil® 2125	ad 100%

Cremophor® RH 40 is the reaction product of hydrogenated castor oil with ethylene oxide in a molar ratio of ca. 1:40, available from the company BASF AG., Ludwigshafen, Germany.

Maisine® is trans-esterified maize oil, available from Gattefossé, Boulogne-Billancourt, France.

Labrafil® 2125 is a polyoxyethylated kernel oil, available from Gattefossé, Boulogne-Billancourt, France.

The desired quantity of component i) is dissolved according to conventional methods in components ii) to iv), making up a final volume of 100% with v), and the resultant mixture is filled into phials. Before administering, the solution is advantageously mixed with a flavour-masking composition, for example a chocolate-flavoured milk.

Example 2

Soft gelatin capsules

<u>Components</u>	<u>Quantity</u>
i) Dihydrocyclosporin D	15 - 25%
ii) Absolute ethanol	2 - 5%
iii) Imwitor® 742	10 - 40%
iv) Maisine®	40 - 60%

Imwitor® 742 is a glycerine ester available from the company Dynamite Nobel AG, Troisdorf-Obelar, Sweden.

The quantity of component i) required for a single dose is dissolved in components ii) to iv) according to conventional methods, to give a solution suitable for filling into a soft gelatin capsule.

The invention similarly embraces a medicament for the treatment of multiple sclerosis, which contains dihydrocyclosporin D as the active ingredient.

CLAIMS

1. The therapeutical use of dihydrocyclosporin D for the treatment of multiple sclerosis.
2. The use according to claim 1, characterized by the administration of dihydrocyclosporin D in a daily dosage of between ca. 75 and 3500 mg.
3. A medicament for the treatment of multiple sclerosis, characterized in that it contains dihydrocyclosporin D as the active ingredient.
4. A pharmaceutical composition for the treatment of multiple sclerosis, characterized in that it contains dihydrocyclosporin D in admixture with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
5. A pharmaceutical composition according to claim 4, characterized in that it is present in the form of unit doses for oral administration.
6. A pharmaceutical composition according to claim 5, characterized in that the unit doses contain between ca. 15 and 1750 mg of dihydrocyclosporin D.
7. Products and processes substantially as described above, with reference to the examples mentioned.

26th January 1983
SANDOZ S.A.

I, Janet Crook, citizen of the United Kingdom, c/o
B.A. Yorke Co., Coomb House, 7 St. John's Road, Isleworth,
Middlesex, TW7 6NH, do solemnly declare as follows:

That I am acquainted with the English and French languages,
and that the text on the following pages is a true and correct
translation of the accompanying Belgian Patent No. 895.724.

And I make this solemn declaration conscientiously believing
the same to be true.

Date: 3. 7. 95

Signature:

J. Crook

This Page Blank (uspto)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)